

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 日本移植学会 (学会名 ;) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)</p>
<p>優先順位</p>	<p>1 位 (全 5 要望中)</p>
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名) バシリキシマブ (抗 CD25 抗体製剤 : 遺伝子組換え) 静注用</p>
	<p>販売名 シムレクト 静注用 20mg</p>
	<p>会社名 ノバルティスファーマ株式会社</p>
	<p>国内関連学会 日本心臓移植研究会 (選定理由) 本申請の対象臓器である心臓移植を専ら扱う学会であるため。</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p> <p><input type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B(ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。)にて実施され、結果がまとめられたもの</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載)</p> <p>・ 下記のような場合の心臓移植後の拒絶反応の予防並びに治療</p>

	する。)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心臓機能低下例 ・ ステロイド非使用が好ましい例（C型肝炎陽性例、小児など） ・ その他、カルシニューリン阻害薬（CNIを一時的に中止又は減量しなければならない時
	用法・用量 （要望する用法・用量について記載する。）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20mgを移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する ・ 本薬剤に対する重篤な過敏反応や移植片が生着しなかったときには二回目の投与は行わない ・ 本薬剤に対する重篤な過敏反応や移植片が生着しなかったときには二回目の投与は行わない
	備 考 （該当する場合はチェックする。）	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 （特記事項等）
希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数、推定方法についても記載する。）	<p>約 <u>12-16</u> 人</p> <p><推定方法></p> <p>現在国内では年間 30-40 例の心臓移植が行われており、上記の適用条件にあう成人例は、これまでの経験で約 40%である。今後、脳死臓器提供が増加すれば、それに比例して増加すると予想される。</p>	
国内の承認内容（適応外薬のみ）	<p>（効能・効果）</p> <p>腎移植後の急性拒絶反応の抑制</p> <p>（用法・用量）</p> <p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 20mgを移植手術2時間前と移植後4日目の2回投与する ・ 本薬剤に対する重篤な過敏反応や移植片が生着しなかったときには二回目の投与は行わない 	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 （該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。）	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>（上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>ステロイド非使用又は減量が好ましい場合（C型肝炎陽性例、小児など）、腎機能低下、悪性腫瘍などで CNIを一時的に中止又は減量しなければならない場合には、拒絶反応を発症し易く、治療に難渋する場合も少なくない。時には、致命的なる場合もある。</p> <p>たとえ致命的でなくても、腎機能障害の遷延、C型肝炎の再発、小児では発達障害など、予後を規定するような合併症を引き起こすので、イの基準に該当すると考えた。</p>	

	<p>2. 医療上の有用性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>国内では、上記の状態になって、CNI やステロイドを減量もしくは中止した際には、ミコフェノール酸モフェティル（販売名：セルセプト）やエベロリムス（販売名：サーティカン：心臓移植、腎臓移植でのみ承認）を使用するしかなく、CNI やステロイドを中止にすることはできない（拒絶反応を発症し、移植グラフトが機能廃絶し、レシピエントが死亡するため）。</p> <p>これまでは、ムロモナブ-CD3 注射液（OKT3）（販売名：オルソクロン OKT3 注 5mg 5mL）又は抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン注射液（ATG）（販売名：リンフォグロブリン注射液 100mg）を適用外薬として使用してきたが、これらの薬剤もすでに製造・販売が中止されており、これらの薬剤の替わる薬剤は承認されていないため、既存の療法が国内にないと考えた。</p> <p>後述するように、本剤は心臓移植後に OKT3 や ATG と同等の拒絶反応抑制効果を持つとともに、副作用、耐用性については優れているので、特に、腎機能低下例、ステロイド非使用が好ましい例（C 型肝炎陽性例、小児など）、その他、カルシニューリン阻害薬（CNI）を一時的に中止又は減量しなければならない時には有用である。</p> <p>また、腎機能障害は移植後の予後、生活水準と費用のどの面においても重要な合併症であり、これを予防することは極めて価値が高いと考える。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州						
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>						
	米国	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>					
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="507 1877 762 1921">販売名（企業名）</td> <td data-bbox="762 1877 1375 1921">承認なし</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1921 762 1966">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1921 1375 1966"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 1966 762 2011">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1966 1375 2011"></td> </tr> </table>	販売名（企業名）	承認なし	効能・効果		用法・用量
販売名（企業名）	承認なし						
効能・効果							
用法・用量							

		備考	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
加国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国	販売名（企業名）	承認なし	
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		

欧米等6か国での標準的使用状況
（欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

〔欧米等6か国での標準的使用内容〕

	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
米国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	Clinical Guidelines For Transplant Medications (BC TRANSPLANT: British Columbia 州のガイドライン) (文献 1) (53-57 頁)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	腎臓移植及び膵臓移植 <ul style="list-style-type: none"> 移植直後の拒絶反応の抑制 (パネル反応抗体が80%以上のような拒絶の高リスク症例ではなく、再移植後または多臓器移植などの低又は中リスクの症例、HLAが1つ以上ミスマ

		ッチである場合が、良い適応である) 肝臓移植 ・ 腎機能障害（クレアチニンクリアランス 50ml/min未満、血清クレアチニン値150 μ mole/L以上）を伴った症例。一時的にCNIを 減量できる) 肺及び心肺移植 ・ 全ての肺及び心肺移植患者の導入療法とし て適応
	用法・用量 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	成人 ・ 20mgを移植手術2時間前と移植後4日目の2回 投与する（腎臓、膵臓） ・ 20mgを移植手術中と移植後4日目の2回投与 する（肝臓、肺、 <u>心肺</u> ）
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	
豪州	ガイドライ ン名	不明
	効能・効果 （または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所）	
	用法・用量 （または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所）	
	ガイドライン の根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

【PubMedでの検索】2013年12月27日

1. 検索式

（“Basiliximab”）AND（“heart transplantation”）

2. 検索結果 66報

3. 心臓移植後に導入治療としてのシムレクトの使用（特に腎機能障害などを伴ってCNIの減量又は一時的中止の必要な症例での使用）であると考えられる文献〔症例報告 1

報、後方視的検討 2 報、後方視的検討 2 報（内 1 報は国内）、国際統計 1 報〕を選択した。

また、心移植が実施可能な医療機関は日本国内でも限定的であることから、各医療機関に使用状況を調査した。

<海外における臨床試験等>

1) Cantatovich M, Metrakos P, Giannetti N, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. *Transplantation* 2002;73:1169-1172. (文献 2)

11 例の成人臓器移植後（心臓 7 例、肝臓 2 例、心腎 2 例）の急性腎機能障害に対して、抗 IL2 抗体製剤を使用して、一時的（平均 21 ± 51 日）に CNI を中止し、腎機能は改善し、拒絶反応を認めなかった。

2) Rosenberg PB, MD, Vriesendorp AE, Drazner MH, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation, *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1327-31. (文献 3)

腎機能障害の高リスク症例の心臓移植使用後に本剤使用 25 例、非使用 32 例を、比較検討した。本剤使用群では、シクロスポリン投与開始を遅らせ（移植後 4 日目）、投与量を減量したが、非使用群と比較して、拒絶反応の頻度、重症度に差はなく、血清クレアチニン値は有意に低値であった。

3) Mattei MF, Redonnet M, Gandjbakhch I, et al. Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy. *Heart Lung Transplant* 2007;26:693-9. (文献 4)

心臓移植使用後に本剤 42 例、ATG 38 例に使用し、比較検討した。拒絶反応、生存率には差がなかったが、副作用のイベント、感染症による死亡は、本剤使用群で有意に少なかった（50.0% vs 78.6%）（白血球・血小板減少による ATG 中止など）。

4) Segovia J, Rodoriguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, et al. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR Study. *Transplantation* 2006;81:1542-1548 (文献 5)

心臓移植後に本剤 48 例、OKT3 51 例を使用し、比較検討した。生存率、拒絶反応の頻度・重症度には差がなかったが、副反応（発熱、肺浮腫など）、白血球・血小板減少などの副作用で投与中止になる例が、本剤で有意に少なかった（5 例 vs 42 例）。

5) Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report-2010 *J Heart Lung Transplant* 2010;29(10):1089-1103. (文献 6)

国際心肺移植学会の統計によると、January 2002 and June 2009 に施行された心臓移植患者の内 54% に何らかの induction 療法が行われ、IL2R-antagonist が第一選択（全肺移植の 27% で本剤使用：3,847 例）となっている。

<日本における臨床試験等>

2013 年 2 月 28 日までに施行された 152 例中、PRA 高値例などの拒絶反応のハイリスク

例、腎機能軽度低下例など 20 例に induction 療法として使用された。カルシニューリン阻害薬 (CNI) を通常より減量して投与したが、拒絶反応の頻度は増加せず、腎機能障害も改善した。また、移植後の腎機能障害例 8 例で、CNI を一時的に中止したが、拒絶反応を認めることなく、腎機能は改善した。国内で心臓移植の経験のある 7 施設全てで使用されたことがある。

1) Oda N, Kato T, Komamura K, et al. Clinical course and outcome of heart transplant recipients. *Int Heart J* 2010;51:264-271. (文献 7)

国立循環器病研究センターで施行された心臓移植例 26 例を後方視的に検討した。移植前に腎機能障害があり CNI を減量したい症例、抗ドナー抗体陽性例で、OKT3 又は本剤を使用した (共に 13 例)。リスクの無い症例と比較して、腎機能、拒絶反応の頻度に差はなかった。また、国際心肺移植学会の registry に比較しても、腎機能は良好であった。11 年間で死亡例は 1 例しかなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

メタ・アナリシスの報告はなく以下に代表的な Peer-reviewed journal の総説を挙げる。

1) Ramirez CB, Marino I. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. *Expert Opin Biol Ther.* 2007; 7,137-148. (文献8)

本剤は、臓器移植後の拒絶反応の予防に大変有効な薬剤である。安全性についても、悪性腫瘍、感染症、死亡の頻度を増加させない。特に、拒絶反応のハイリスク症例、ステロイドフリー又は早期離脱を計画する症例、術前後に腎機能障害を呈する症例で CNI の開始を遅らせたい場合に有効である。Induction療法としては、移植当日と4日目に投与すれば、経済的である。

2) Zuckermann AO, Aliabadi AZ. Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation *Transpl Int J* 2009;22:78-89. (文献9)

移植前に腎機能障害があるなど、CNI 投与量を最小限にしたい場合には、induction 療法が有効である。腎機能障害の高リスク症例の心臓移植使用後に本剤使用すると、シクロスポリン投与開始を遅らせ、投与量を減量しても、非使用群と比較して、拒絶反応の頻度、重症度に差はなく、血清クレアチニン値は有意に低値である。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) **Heart Handbook: International Transplant Nurses Society** (文献 10) (25 頁)

この本は、各国の医学書を元に、患者に説明するために作成された本であり、心臓移植後の免疫抑制薬の基本となる使用方法が書かれているが、免疫抑制導入療法に用いる薬として紹介されている。

<日本における教科書等>

1) 松田暉監修: **心臓移植 第一版** (2011) Springer Japan 222-223 頁 (文献 11)

心臓移植待機中から腎機能障害があり早期に CNI を投与しにくい場合や、CNI 開始後に

腎機能障害をきたした場合に用いる。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) 国際心肺移植学会 Task Force 2: Immunosuppression and Rejection (2010年11月)

(文献12) (20頁)

まだ検討症例数が少ないのでLevelなどは示していないが、腎機能低下例、小児例で本剤の使用を推奨している。ATGの方が有意に拒絶などは少ないが、安全性(副反応、感染症のリスクなど)の面で本剤が優れていると記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

2) 日本移植学会ガイドライン 心臓移植におけるバシリキシマブ (文献13)

腎機能低下例、ステロイド非使用が好ましい例(C型肝炎陽性例、小児など)、その他、カルシニューリン阻害薬(CNIを一時的に中止又は減量しなければならない時に、本剤の使用を推奨している。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) 今回要望している臓器については、本邦において臨床試験が実施されていない。本邦において適応外で本剤が各臓器に使用された際の有効性及び安全性の情報は、公表文献、学会報告、各施設の調査(心臓、肺、膵臓、小腸は国内施行例全例の調査)等から収集した。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 本剤の無作為化比較試験は存在しないものの、上記のガイドラインや総説、さらには国内の使用経験より、腎機能障害などによりCNIを減量又は一時的に中止する症例や、拒絶反応のハイリスク症例において、心臓移植後の有効性が認められており要望は妥当であると考えられる。

<要望用法・用量について>

1) 要望する用法・用量は、海外で推奨されている量であるとともに、国内での使用例もこれに準拠した用法・用量を投与しており、副作用、効果の面で妥当であると考えられる。

<臨床的位置づけについて>

1) 本薬剤は、上記6カ国で腎臓以外の臓器移植後の薬剤として保険収載されていないが、心臓移植の27%の症例で移植直後の免疫抑制導入療法薬として使用されている(文献6)。今回の要望は、その状況を踏まえた上で、単なる導入薬ではなく、移植後のリスクが高いと予想される症例〔腎機能障害などCNIの減量又は中止しなければならない症例(文献

2,3)、拒絶反応のハイリスク症例（文献 7））に限り、本剤を使用することを要望するものである。現時点で本剤に替わる薬剤はなく、腎機能障害など、ハイリスク症例に限って使用すれば、明らかに予後、QOL の両面で成績を改善させ、さらに有用性が高いものになると考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 特になし

5. 備考

<その他>

「臓器の移植に関する法律」が改正され脳死臓器提供が増加したが、未だにその数は待機患者に比してすくなく、待機中に腎機能障害や感染症をきたす症例も少なくない。このような患者で、心移植後の成績を良好にするには、これらの合併症を悪化させないように併用薬が必須である。国内で使用経験から考えて、心臓移植の 20-30% で使用されることが予想され、年間 20-30 例の使用が見込まれる。本薬剤の使用に伴う医療費は増大するが、腎機能障害など、ハイリスク症例に限って使用すれば、明らかに予後、QOL の両面で成績を改善させ、医療費の大幅な軽減に繋がるものと考えられる。

6. 参考文献一覧

- 1) Clinical Guidelines For Transplant Medications (BC TRANSPLANT: British Columbia州のガイドライン)
- 2) Cantatovich M, Metrakos P, Giannetti N, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows for calcineurin inhibitor “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. *Transplantation* 2002;73:1169-1172.
- 3) Rosenberg PB, MD, Vriesendorp AE, Drazner MH, et al. Induction therapy with basiliximab allows delayed initiation of cyclosporine and preserves renal function after cardiac transplantation, *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1327-31.
- 4) Mattei MF, Redonnet M, Gandjbakhch I, et al. Lower risk of infectious deaths in cardiac transplant patients receiving basiliximab versus anti-thymocyte globulin as induction therapy. *Heart Lung Transplant* 2007;26:693-9.
- 5) Segovia J, Roderiguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, et al. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR Study. *Transplantation* 2006;81:1542-1548
- 6) Stehlik J, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-seventh official adult heart transplant report-2010 *J Heral Lung Transplant* 2010;29(10):1089-1103.
- 7) Oda N, Kato T, Komamura K, et al. Clinical course and outcome of heart transplant recipients. *Int Heart J* 2010;51:264-271.

- 8) Ramirez CB, Marino I. The role of basiliximab induction therapy in organ transplantation. Expert Opin Biol Ther. 2007; 7,137-148.
- 9) Zuckermann AO, Aliabadi AZ. Calcineurin-inhibitor minimization protocols in heart transplantation Transpl Int J 2009;22:78-89.
- 10) Heart Handbook: International Transplant Nurses Society 2005
(http://www.texasransplant.org/heart/images/flyer_heartTransplant.pdf)
- 11) 松田暉：心臓移植 第一版 (2011) P222-223 Springer Japan
- 12) 国際心肺移植学会 Task Force 2: Immunosuppression and Rejection
(<http://www.isHLT.org/publications/guidelines.asp>)
- 13) 日本移植学会ガイドライン 心臓移植におけるバシリキシマブ

[別添資料（添付文書）]

- ① 米国添付文書
- ② 欧州添付文書
- ③ 英国添付文書
- ④ ドイツ添付文書
- ⑤ フランス添付文書
- ⑥ カナダ添付文書
- ⑦ 豪州添付文書